

**Tranil**  
citrato de fentanila

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Injetável  
50 mcg/mL

**Tranil**

citrato de fentanila

**MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA****FORMA FARMACÊUTICA:**

Solução Injetável - Com Conservante - USO I.M. / I.V.

Solução Injetável - Sem Conservante - USO I.M. / EPIDURAL / I.V.

**APRESENTAÇÕES:**

50 mcg/mL - Caixa contendo 100 ampolas de 2 mL - Sem Conservante

50 mcg/mL - Caixa contendo 50 ampolas de 5 mL - Sem Conservante

50 mcg/mL - Caixa contendo 100 ampolas de 5 mL - Sem Conservante

50 mcg/mL - Caixa contendo 25 frascos-ampola de 10 mL - Com Conservante

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO:**

Cada mL da solução injetável sem conservante contém:

citrato de fentanila .....78,5 mcg\*

\*equivalente a 50mcg de fentanila

Veículo q.s.p ..... 1 mL

(cloreto de sódio, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, água para injetáveis)

Cada mL da solução injetável com conservante contém:

citrato de fentanila .....78,5 mcg\*

\*equivalente a 50mcg de fentanila

Veículo q.s.p ..... 1 mL

(metilparabeno, propilparabeno, hidróxido de sódio e água para injetáveis)

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1- INDICAÇÕES**

Tranil (citrato de fentanila) é indicado:

- para analgesia de curta duração durante o período anestésico (pré-medicação, indução e manutenção) ou quando necessário no período pós-operatório imediato (sala de recuperação).
- para uso como componente analgésico da anestesia geral e suplemento da anestesia regional.
- para administração conjunta com neuroléptico na pré-medicação, na indução e como componente de manutenção em anestesia geral e regional.
- para uso como agente anestésico único com oxigênio em determinados pacientes de alto risco, como os submetidos a cirurgia cardíaca ou certos procedimentos neurológicos e ortopédicos difíceis.
- para administração epidural no controle da dor pós-operatória, operação cesariana ou outra cirurgia abdominal.

**2- RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Em um estudo prospectivo foram coletados dados de 348 crianças submetidas a analgesia epidural com uma média de duração de 43 horas pós-operatórias. Dessas crianças, 87 tinham idade inferior a 2 anos, 80 tinham entre 2 e 6 anos e 181 tinham acima de 6 anos de idade. A fentanila (5 mcg/kg/dia) e bupivacaína (concentração média de 0,185%) foram administradas na ala cirúrgica, sendo o controle da dor considerado excelente em 86% de 11.072 avaliações horárias de dor.<sup>1</sup>

Uma infusão epidural contínua de fentanila foi utilizada para controle da dor pós-operatória em 30 pacientes, os quais tinham recebido anestesia epidural para procedimento cirúrgico. A taxa original máxima de administração de 50 mg/h de fentanila foi reduzida posteriormente para 25 mg/h ou menos. A analgesia foi considerada satisfatória em 24 pacientes.<sup>2</sup>

Em um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, 36 pacientes do sexo masculino que seriam submetidos a artroscopia do joelho, foram divididos em 3 grupos de 12 cada: fentanila epidural (administração epidural de 17 mL de lidocaína 2% + 100 mcg de fentanila, seguido de uma injeção IV de 2 mL de solução salina normal), fentanila IV (administração epidural de 17 mL de lidocaína 2% + 2 mL de solução salina seguida por injeção IV de 100 mcg de fentanila) e controle (administração epidural de 17 mL de lidocaína 2% + 2 mL de solução salina normal juntamente com uma injeção IV de 2 mL de solução salina normal). O tempo de início do bloqueio sensorial foi significativamente mais rápido no grupo da fentanila epidural (8,3 ± 3,7 minutos) do que no grupo da fentanila IV (13,1 ± 4,2 minutos, p < 0,05) ou grupo controle (14,2 ± 5,4 minutos, p < 0,05).<sup>3</sup>

**Referências bibliográficas:**

1. Lejus C., et al. Postoperative Epidural Analgesia With Bupivacaine and Fentanyl: Hourly Pain Assessment in 348 Pediatric Cases. Paediatric Anaesthesia, 2001; 11: 327 - 332.
2. Bailey P. W., et al. Continuous Epidural Infusion of Fentanyl for Postoperative Analgesia. Anaesthesia, 1980; 35: 1002 - 1006.
3. Cherng C., et al. Epidural Fentanyl Speeds the Onset of Sensory Block During Epidural Lidocaine Anesthesia. Regional Anesthesia and Pain Medicine, 2001; 26 (6): 523 - 526.

### 3- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

Tranil (citrato de fentanila) é um analgésico opioide potente. Tranil (cittrato de fentanila) é um analgésico opioide, que interage predominantemente com o receptor  $\mu$ -opioide. Tranil (cittrato de fentanila) pode ser usado como um analgésico complementar na anestesia geral ou como anestésico isolado. Tranil (cittrato de fentanila) preserva a estabilidade cardíaca e inibe alterações hormonais relacionadas ao estresse com altas doses. A dose de 100 mcg (2,0 mL) é aproximadamente equivalente em atividade analgésica a 10 mg de morfina. O início de ação é rápido. Entretanto, o efeito depressor respiratório e analgésico máximos podem não ser observados por alguns minutos. A duração de ação comum do efeito analgésico é de aproximadamente 30 minutos após dose única intravenosa (IV) de até 100 mcg. A profundidade da analgesia está relacionada à dose e pode ser ajustada de acordo com o nível da dor do procedimento cirúrgico. Assim como outros analgésicos opioides, dependendo da dose e da velocidade de administração, Tranil (cittrato de fentanila) pode causar rigidez muscular, bem como euforia, miose e bradicardia.

Testes de histamina e de pápulas na pele indicaram que a liberação de histamina clinicamente significativa é rara com o uso de Tranil (cittrato de fentanila).

Todas as ações de Tranil (cittrato de fentanila) são revertidas por um antagonista opioide específico.

#### Propriedades farmacocinéticas

##### Distribuição

Após injeção intravenosa, as concentrações plasmáticas de Tranil (cittrato de fentanila) diminuem rapidamente, com meias-vidas de distribuição sequencial de cerca de 1 minuto e 18 minutos e uma meia-vida de eliminação terminal de 475 minutos.

Tranil (cittrato de fentanila) possui um  $V_c$  (volume de distribuição do compartimento central) de 13 L, e um  $V_{dss}$  total (volume de distribuição no estado de equilíbrio) de 339 L. A ligação de proteína plasmática ao Tranil (cittrato de fentanila) é cerca de 84%.

##### Metabolismo

Tranil (cittrato de fentanila) é rapidamente metabolizado, principalmente no fígado pelo CYP3A4. O principal metabólito é a norfentanila. A depuração de Tranil (cittrato de fentanila) é de 574 mL/min.

##### Eliminação

Aproximadamente 75% da dose administrada é excretada na urina em 24 horas e apenas 10% da dose eliminada na urina está presente como fármaco inalterado.

##### Populações especiais

###### Pacientes pediátricos

A taxa de ligação a proteínas plasmáticas da fentanila em recém-nascidos é de aproximadamente 62%, que é mais baixa do que em adultos. A depuração e o volume de distribuição são mais altos em bebês e crianças. Isso pode resultar em aumento da dose necessária de Tranil (cittrato de fentanila).

###### Insuficiência renal

Dados obtidos de um estudo administrando fentanila por via intravenosa em pacientes que foram submetidos a transplante de rim sugerem que a depuração de fentanila pode ser reduzida nesta população de pacientes. Se pacientes com insuficiência renal receberem Tranil (cittrato de fentanila), eles devem ser monitorados cuidadosamente para sinais de toxicidade por fentanila e a dose deve ser reduzida, se necessário (vide "Posologia e Modo de usar").

###### Pacientes adultos com queimaduras

Um aumento da depuração de até 44%, junto com um volume de distribuição maior, resulta em menores concentrações plasmáticas da fentanila. Isso pode exigir aumento da dose de Tranil (cittrato de fentanila).

###### Pacientes obesos

Um aumento na depuração de fentanila é observado com o aumento do peso corporal. Em pacientes com um IMC >30, a depuração de fentanila aumenta aproximadamente em 10% a cada aumento de 10 kg de massa livre de gordura (massa magra).

##### Informações pré-clínicas

Tranil (cittrato de fentanila) apresenta uma ampla margem de segurança. Em ratos, a proporção LD50/ED50 para o nível mais baixo de analgesia é 281,8 em comparação com 69,5 e 4,8 para morfina e petidina, respectivamente.

##### Carcinogenicidade e mutagenicidade

A fentanila *in vitro* mostrou, tal como outros analgésicos opioides, efeitos mutagênicos em um estudo de cultura de células de mamíferos, apenas para concentrações citotóxicas e juntamente com a ativação metabólica. A fentanila não mostrou evidência de mutagenicidade *in vivo* quando testada em estudos com roedores e estudos bacterianos. Em um estudo de carcinogenicidade de dois anos realizado com ratos, a fentanila não se associou a maior incidência de tumores com doses subcutâneas de até 33 mcg/kg/dia em machos ou 100 mcg/kg/dia em fêmeas, que foram as doses máximas toleradas para machos e fêmeas.

##### Toxicologia reprodutiva

###### Fertilidade

Alguns testes em ratos mostraram redução de fertilidade assim como mortalidade de embriões. Estes achados foram relacionados à toxicidade materna e não a um efeito direto do medicamento no embrião em desenvolvimento.

Não houve evidência de efeitos teratogênicos.

#### **4- CONTRAINDICAÇÕES**

Tranil (citrato de fentanila) é contraindicado em pacientes com intolerância a qualquer um de seus componentes ou a outros opioides.

#### **5- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Depressão respiratória**

Assim como com outros opioides potentes, depressão respiratória está relacionada à dose e pode ser revertida pelo uso de um antagonista opioide específico, contudo, doses adicionais podem ser necessárias, uma vez que a depressão respiratória pode ser mais duradoura que a ação do antagonista opioide. A analgesia profunda está acompanhada por depressão respiratória marcante, que pode persistir ou recorrer durante o período pós-operatório.

Portanto, os pacientes sob efeito de Tranil (citrato de fentanila) devem receber acompanhamento médico adequado, devendo-se contar com equipamento para ressuscitação e antagonista opioide à disposição. A hiperventilação durante a anestesia pode alterar a resposta do paciente ao dióxido de carbono, afetando, então, a respiração no período pósoperatório.

No período pós-operatório, quando houver necessidade de analgésicos com atividade opioide, deve-se ter em mente a dose total de Tranil (citrato de fentanila) já administrada. Como o efeito depressor respiratório de Tranil (citrato de fentanila) pode se prolongar além da duração de seu efeito analgésico, as doses de analgésicos opioides devem ser reduzidas a 1/4 ou 1/3 das habitualmente recomendadas.

##### **Risco de uso concomitante de depressores do sistema nervoso central (SNC), especialmente benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados**

O uso concomitante de Tranil (citrato de fentanila) e depressores do SNC, especialmente benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados em pacientes com respiração espontânea, pode aumentar o risco de sedação profunda, depressão respiratória, coma e morte. Se for tomada a decisão de administrar Tranil (citrato de fentanila) concomitantemente com um depressor do SNC, especialmente um benzodiazepínico ou medicamento relacionado, deve ser administrada a menor dose eficaz de ambos os medicamentos, durante o período mais curto de utilização concomitante. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação profunda. Portanto, é altamente recomendável informar os pacientes e seus cuidadores para que estejam cientes desses sintomas (vide “Interações Medicamentosas”).

##### **Dependência de drogas e potencial para abuso**

Tolerância, dependência física e dependência psicológica podem se desenvolver com a administração repetida de opioides. Os riscos aumentam em pacientes com histórico pessoal ou familiar de abuso de substâncias (incluindo abuso ou dependência de drogas ou álcool) ou doença mental (por exemplo, depressão grave). Portanto, é possível que uma dose maior de Tranil (citrato de fentanila) seja necessária para produzir o mesmo resultado.

Dependência física pode resultar em sintomas agudos de abstinência após descontinuação abrupta ou redução significativa na dosagem de opioides.

O uso abusivo de fentanila pode ocorrer de forma semelhante a outros agonistas opioides. O abuso ou uso indevido intencional de Tranil (citrato de fentanila) pode resultar em superdosagem e/ou morte. Mesmo pessoas sob risco aumentado de abuso de opiáceos podem ser adequadamente tratadas com Tranil (citrato de fentanila).

##### **Síndrome de abstinência neonatal**

Caso mulheres utilizem opioides cronicamente durante a gravidez, há risco de seus bebês recém-nascidos apresentarem a síndrome de abstinência neonatal (vide “Gravidez (Categoria C)”).

##### **Rigidez muscular**

Tranil (citrate de fentanila) pode causar rigidez muscular, comprometendo particularmente os músculos torácicos e, durante a indução da anestesia, pode também atingir os movimentos musculares esqueléticos de vários grupos nas extremidades, pescoço e globo ocular. Estes efeitos estão relacionados com a dose e a velocidade de injeção e a incidência pode ser evitada através das seguintes medidas: injeção IV lenta (geralmente suficiente para doses menores), uso de benzodiazepínicos na pré-medicação ou uso de relaxantes neuromusculares.

Podem ocorrer movimentos mioclônicos não epiléticos.

Uma vez instalada a rigidez muscular, a respiração, contudo, deverá ser assistida ou controlada. Deve-se ter em mente que o emprego dos agentes bloqueadores neuromusculares deve ser compatível com o estado cardiovascular do paciente.

Tranil (citrate de fentanila) pode também originar outros sinais e sintomas característicos dos analgésicos opioides, incluindo euforia, miose, bradicardia e broncoconstrição.

##### **Doença cardíaca**

Bradicardia e possivelmente parada cardíaca podem ocorrer se o paciente recebeu uma quantidade insuficiente de anticolinérgico ou quando Tranil (citrate de fentanila) é combinado com relaxantes musculares não vagolíticos. A bradicardia pode ser tratada com atropina.

Tranil (citrate de fentanila) pode provocar bradicardia, que embora seja revertida pela atropina, implica o seu uso com cautela em pacientes portadores de bradiarritmia.

Opioides podem induzir hipotensão, especialmente em pacientes hipovolêmicos; portanto, devem ser tomadas medidas apropriadas para manter a pressão arterial estável.

### **Condições especiais de administração**

O uso de opioides injetáveis em bolus deve ser evitado em pacientes com comprometimento intracerebral; em tais pacientes a diminuição transitória na pressão arterial média tem sido esporadicamente acompanhada por uma redução de curta duração na pressão de perfusão cerebral.

Tranil (citrato de fentanila) deve ser administrado com cautela, particularmente em pacientes com maior risco de depressão respiratória como aqueles em estado de coma por trauma craniano ou tumor cerebral. Nestes pacientes, a redução transitória da pressão arterial média tem sido, ocasionalmente, acompanhada por uma redução breve na pressão de perfusão cerebral.

Pacientes em terapia crônica com opioides ou com história de abusos de opioides podem necessitar de doses maiores.

A dose de Tranil (citrato de fentanila) deve ser reduzida em pacientes idosos e debilitados, de acordo com cada caso. Tranil (citrato de fentanila) é recomendado para o uso em anestesiologia, não devendo ser empregado a não ser em centros cirúrgicos equipados com aparelhagem adequada e com antídotos indicados.

Opioides devem ser titulados com cuidado em pacientes que apresentem qualquer uma das seguintes condições:

doença pulmonar, capacidade respiratória reduzida, insuficiência hepática ou renal, hipotireoidismo não controlado e alcoolismo. Tais pacientes também necessitam de monitoramento pós-operatório prolongado.

Tranil (citrato de fentanila) deve ser usado com cautela nos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica ou outras patologias que diminuam a capacidade respiratória. Durante a anestesia, isso pode ser solucionado por meio de respiração assistida ou controlada.

Deve-se levar em consideração que a depressão respiratória provocada pelo Tranil (citrato de fentanila) pode ser mais prolongada do que a duração do efeito do antagonista opioide empregado, devendo-se, portanto, manter cuidado médico adequado.

Quando aplicado na técnica de neuroleptoanalgesia, associado ao droperidol, e eventualmente complementado pelo protóxido de nitrogênio, curarizantes ou outros agentes, é desaconselhável a administração simultânea de outros neurolépticos ou analgésicos morfínicos. Quando utilizado no trabalho de parto com feto vivo, existe a possibilidade de atravessar a barreira placentária e causar depressão do centro respiratório do feto, razão pela qual seu uso deve ser feito com cautela, por anestesiologistas com experiência nessa técnica. Não se deve ultrapassar a dose recomendada a fim de evitar possível depressão respiratória e hipertonia muscular. Tem sido relatada a possibilidade de que o protóxido de nitrogênio provoque depressão cardiovascular, quando administrado com altas doses de Tranil (citrato de fentanila).

Quando usado como suplemento da anestesia regional, o anestesiologista deve ter em mente que esse tipo de anestesia pode provocar depressão respiratória por bloqueio dos nervos intercostais, depressão essa que pode ser potencializada pelo Tranil (citrato de fentanila) utilizado em associação com tranquilizante como o droperidol. Quando tal combinação é usada, há uma incidência maior de hipotensão que deve ser controlada com medidas adequadas, incluindo, se necessário, o uso de agentes pressores que não sejam a adrenalina.

### **Interação com neurolépticos**

Se Tranil (citrato de fentanila) for administrado com um neuroléptico, o médico deve estar familiarizado com as propriedades específicas de cada fármaco, particularmente a diferença na duração da ação. Quando tal combinação for utilizada, existe uma maior incidência de hipotensão. Os neurolépticos podem induzir o aparecimento de sintomas extrapiramidais que podem ser controlados por agentes antiparkinsonianos.

### **Síndrome serotoninérgica**

Recomenda-se cautela quando Tranil (citrato de fentanila) for coadministrado com outros medicamentos que afetam os sistemas neurotransmissores serotoninérgicos.

O desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica com potencial de ameaça à vida pode ocorrer com o uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSNs), e com medicamentos que comprometem o metabolismo da serotonina [incluindo inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)]. Isso pode ocorrer com a dose recomendada.

A síndrome serotoninérgica pode incluir mudanças no estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (por exemplo, taquicardia, pressão arterial instável, hipertermia), anormalidades neuromusculares (por exemplo, hiper-reflexia, falta de coordenação, rigidez), e/ou sintomas gastrintestinais (por exemplo, náusea, vômito, diarreia).

Se houver suspeita de síndrome serotoninérgica, deve-se considerar uma rápida interrupção de Tranil (citrato de fentanila).

### **Hiperalgia induzida por opioide**

Hiperalgia induzida por opioide (HIO) é uma resposta paradoxal a um opioide, particularmente com altas doses ou uso crônico, na qual há aumento na percepção da dor apesar de exposição estável ou crescente ao opioide.

Difere da tolerância, na qual são necessárias doses mais altas de opioide para obter o mesmo efeito analgésico ou tratar a dor recorrente. A HIO pode se manifestar como níveis aumentados de dor, dor mais generalizada (isto é, menos localizada) ou dor a estímulos comuns (isto é, não dolorosos) (alodinia) sem evidência de progressão da doença. Quando houver suspeita de HIO, a dose de opioide deve ser diminuída ou reduzida gradativamente, se possível.

### **Este medicamento pode causar doping.**

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Os pacientes só poderão dirigir e operar máquinas se um tempo suficiente tiver transcorrido após a administração de Tranil (citrato de fentanila) (pelo menos 24 horas).

**Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.**

#### **Gravidez (Categoria C)**

Não existem dados adequados para o uso de Tranil (citrato de fentanila) em mulheres grávidas. Tranil (citrato de fentanila) pode cruzar a placenta no início da gravidez. Os estudos em animais têm demonstrado alguma toxicidade reprodutiva (vide “Informações pré-clínicas”). O risco potencial em humanos é desconhecido.

O uso crônico de um opioide durante a gravidez pode causar dependência da droga no neonato, levando à síndrome de abstinência neonatal.

A administração IV ou IM durante o parto (incluindo cesárea) não é recomendada, pois o Tranil (citrato de fentanila) atravessa a placenta e pode suprimir a respiração espontânea no período neonatal. Se Tranil (citrato de fentanila) for administrado, deve-se ter imediatamente disponível um equipamento de ventilação assistida para a mãe e para a criança, se necessário. Um antagonista opioide deve estar sempre disponível para a criança.

#### **Lactação**

Tranil (citrato de fentanila) é excretado no leite materno; portanto, a amamentação ou o uso do leite materno não é recomendável por um período de 24 horas após a administração de Tranil (citrato de fentanila). O risco/benefício da amamentação após a administração de Tranil (citrato de fentanila) deve ser considerado.

#### **Fertilidade**

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os efeitos de fentanila sobre a fertilidade de homens e mulheres. Em estudos em animais, alguns testes em ratos demonstraram redução da fertilidade em fêmeas nas doses tóxicas maternas (vide “Informações pré-clínicas”).

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

Assim como para os demais opioides, a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos (> 65 anos de idade) e em pacientes debilitados.

Ainda não se estabeleceu a segurança de Tranil (citrato de fentanila) em criança abaixo de 2 anos de idade.

Em pacientes obesos, existe um risco de sobredose se a dose for calculada com base no peso corporal. Os pacientes obesos devem receber a dose com base na massa corporal magra estimada e não apenas no peso corporal.

Em pacientes com insuficiência renal, deve ser considerada uma dose reduzida de Tranil (citrato de fentanila) e estes pacientes devem ser cuidadosamente observados para sinais de toxicidade por fentanila.

## **6- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Efeito dos outros medicamentos sobre Tranil (citrato de fentanila)**

#### **Depressores do Sistema Nervoso Central (SNC)**

Medicamentos tais como barbitúricos, benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados, neurolépticos, anestésicos gerais e outros depressores do SNC não-seletivos (por exemplo, o álcool) podem potencializar a depressão respiratória dos opioides. Quando os pacientes receberem esses depressores do SNC, a dose de Tranil (citrato de fentanila) necessária pode ser menor do que a usual. O uso concomitante com Tranil (citrato de fentanila) em pacientes com respiração espontânea pode aumentar o risco de depressão respiratória, sedação profunda, coma e morte (vide “Advertências e Precauções”).

#### **Inibidores do citocromo P450 3A4 (CYP3A4)**

A fentanila, um fármaco de alta depuração, é rápida e extensivamente metabolizada principalmente pela CYP3A4.

Quando Tranil (citrato de fentanila) é usado, a utilização concomitante de um inibidor da CYP3A4 pode resultar em uma diminuição da depuração de fentanila. Com a administração de uma dose única de Tranil (citrato de fentanila), pode-se prolongar o período de risco para depressão respiratória, o que pode exigir cuidados especiais do paciente e observação mais prolongada.

Com a administração de doses múltiplas de Tranil (citrato de fentanila), o risco de depressão respiratória aguda e/ou retardada pode estar aumentado, podendo ser necessária uma redução da dose de Tranil (citrato de fentanila) para evitar o acúmulo de fentanila. O ritonavir oral (um inibidor potente da CYP3A4) reduziu em dois terços a depuração de uma dose única de Tranil (citrato de fentanila) por via intravenosa, embora as concentrações plasmáticas máximas de fentanila não fossem afetadas.

Contudo, o itraconazol (outro inibidor potente da CYP3A4) 200 mg/dia, administrado por via oral durante 4 dias, não apresentou efeito significativo na farmacocinética de dose única de Tranil (citrato de fentanila) por via intravenosa. A administração concomitante de outros inibidores potentes ou menos potentes da CYP3A4, tais como voriconazol ou fluconazol, e Tranil (citrato de fentanila) pode também resultar em uma exposição aumentada e/ou prolongada da fentanila.

#### **Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)**

Geralmente é recomendado descontinuar os IMAOs duas semanas antes de qualquer procedimento cirúrgico ou anestésico. No entanto, vários relatos descrevem o uso sem intercorrências de Tranil (citrato de fentanila) durante procedimentos cirúrgicos ou anestésicos em pacientes em uso de IMAOs.

#### **Medicamentos serotoninérgicos**

A coadministração de fentanila com um agente serotoninérgico, como um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS), um inibidor da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN) ou um inibidor da monoaminoxidase (IMAO), pode aumentar o risco de síndrome serotoninérgica, uma condição com potencial de ameaça à vida.

#### **Efeito do Tranil (citrato de fentanila) sobre outros medicamentos**

Após a administração do Tranil (citrate de fentanila), a dose dos outros medicamentos depressores do SNC deve ser reduzida. Isto é particularmente importante após uma cirurgia, pois a analgesia profunda é acompanhada por uma depressão respiratória acentuada, que pode persistir ou reaparecer no pós-operatório. A administração de um depressor do SNC, tal como benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados, durante este período, pode aumentar desproporcionalmente o risco de depressão respiratória (vide “Advertências e Precauções”).

A depuração plasmática total e o volume de distribuição do etomidato são reduzidos por um fator de 2 a 3 sem alteração da meia-vida quando administrado com fentanila. A administração simultânea de Tranil (citrate de fentanila) e midazolam intravenoso resulta em aumento da meia-vida plasmática terminal e redução da depuração plasmática do midazolam. Quando esses medicamentos são administrados concomitantemente ao Tranil (citrate de fentanila), pode ser necessário reduzir a sua dose.

#### **7- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Tranil (citrate de fentanila) deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz.

**Aspectos físicos:** ampola de vidro âmbar contendo 2 e 5 mL e frasco-ampola de vidro âmbar contendo 10 mL.

**Características organolépticas:** solução incolor, com odor característico.

**Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

**Número de lote e datas de fabricação e validade:** vide embalagem.

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Se desejado, citrate de fentanila pode ser diluído em cloreto de sódio 0,9% ou solução de glicose 5% para infusões intravenosas. A solução após ser preparada deve ser administrada dentro de 24 horas e conservada em temperatura ambiente (15 a 30°C).

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### **8- POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Tranil (citrate de fentanila) é uma solução aquosa isotônica estéril, sem conservantes, contendo citrate de fentanila equivalente a 50 mcg/mL de fentanila para uso epidural intravenoso e intramuscular.

##### **Incompatibilidade**

A solução injetável não deve ser misturada com outros produtos.

Se desejado Tranil (citrate de fentanila) pode ser misturado ao cloreto de sódio ou glicose para infusões intravenosas. Tais diluições são compatíveis com material plástico para infusão. Elas devem ser usadas dentro de 24 horas após a preparação.

##### **Posologia**

50 mcg = 0,05 mg = 1 mL

A dose deve ser individualizada.

Alguns dos fatores que devem ser considerados na determinação adequada da posologia devem incluir a idade, peso corporal, estado físico, condição patológica concomitante, uso de outros fármacos, tipo de anestesia a ser utilizada e o procedimento cirúrgico envolvido.

##### **1. Pré-medicação**

50 a 100 mcg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 mL) podem ser administrados por via intramuscular 30 a 60 minutos antes da cirurgia.

##### **2. Componente de anestesia geral**

###### **Dose baixa**

2 mcg/kg (0,002 mg/kg) (0,04 mL/kg). Tranil (citrate de fentanila) em dose baixa é especialmente útil para procedimentos cirúrgicos com dor de baixa intensidade. Além da analgesia durante a cirurgia, Tranil (citrate de fentanila) pode também proporcionar alívio da dor no período pós-operatório imediato.

###### **Manutenção**

Raramente são necessárias doses adicionais de Tranil (citrate de fentanila) nestes procedimentos com dor de baixa intensidade.

###### **Dose moderada**

2 a 20 mcg/kg (0,002 a 0,02 mg/kg) (0,04 a 0,4 mL/kg). Quando a cirurgia é de maior duração e a intensidade da dor moderada, tornam-se necessárias doses mais altas. Com esta dose, além de analgesia adequada, se obtém uma abolição parcial do trauma cirúrgico. A depressão respiratória observada com estas doses torna necessária a utilização de respiração assistida ou controlada.

###### **Manutenção**

25 a 100 mcg/kg (0,025 a 0,1 mg) (0,5 a 2 mL) podem ser administrados por via intravenosa ou intramuscular quando movimentos ou alterações nos sinais vitais indiquem resposta reflexa ao trauma cirúrgico ou superficialização da analgesia.

#### **Dose elevada**

20 a 50 mcg/kg (0,02 a 0,05 mg/kg) (0,4 a 1 mL/kg). Durante a cirurgia cardíaca e certos procedimentos ortopédicos e neurocirúrgicos em que a cirurgia é mais prolongada, e, na opinião do anestesista, a resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico pode prejudicar o estado geral do paciente, recomendando-se doses de 20 a 50 mcg (0,02 a 0,05 mg/kg) (0,4 a 1mL/kg) com protóxido de nitrogênio e oxigênio. Tais doses têm demonstrado atenuar a resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico, definida pelo aumento dos níveis circulantes de hormônio do crescimento, catecolaminas, hormônio antidiurético e prolactina.

Quando doses dentro desses limites são usadas durante a cirurgia, é necessária ventilação pós-operatória em virtude de depressão respiratória prolongada.

O principal objetivo dessa técnica será produzir "anestesia livre do trauma cirúrgico".

#### **Manutenção**

As doses de manutenção podem variar de um mínimo de 25 mcg (0,025 mg) (0,5 mL) até metade da dose utilizada inicialmente, dependendo das alterações dos sinais vitais que indiquem trauma cirúrgico e superficialização da analgesia. Porém, a dose de manutenção deverá ser individualizada, principalmente se o tempo estimado para o término da cirurgia é curto.

### **3. Como anestésico geral**

Quando a atenuação da resposta endócrino-metabólica ao trauma cirúrgico é especialmente importante, doses de 50 a 100 mcg/kg (0,05 a 0,1 mg/kg) (1 a 2 mL/kg) podem ser administradas com oxigênio e um relaxante muscular.

Esta técnica tem demonstrado proporcionar anestesia sem o uso de agentes anestésicos adicionais. Tal técnica tem sido utilizada para cirurgia cardíaca a céu aberto e outras cirurgias de longa duração em pacientes nos quais está indicada uma proteção do miocárdio ao excesso de consumo de oxigênio. Esta técnica está indicada também para certas cirurgias neurológicas e ortopédicas difíceis. Com certas doses, tornam-se necessários ventilação pósoperatória, bem como pessoal e equipamentos adequados para seu controle.

### **4. Anestesia regional**

#### **Administração Epidural**

1,5 mcg/kg podem ser administrados por esta via. Quando se necessita de uma complementação da anestesia regional, doses de 50 a 100 mcg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 mL) podem ser administradas por via IM ou intravenosa lenta.

### **5. No pós-operatório (sala de recuperação)**

50 a 100 mcg (0,05 a 0,1 mg) (1 a 2 mL) podem ser administrados para o controle da dor, por via intramuscular.

A dose pode ser repetida após 1 a 2 horas, se necessário. Quando se opta pela via epidural, deve-se administrar 100 mcg (0,1 mg ou 2 mL). Essa quantidade de 2 mL deve ser diluída em 8 mL de solução salina a 0,9%, resultando em uma concentração final de 10 mcg/mL. Doses adicionais podem ser aplicadas se houver evidências de diminuição do grau de analgesia.

#### **Populações especiais**

##### **Pacientes pediátricos**

Para indução e manutenção em crianças de 2 a 12 anos de idade, recomenda-se uma dose reduzida de 20 a 30 mcg (0,02 a 0,03 mg) (0,4 a 0,6 mL) cada 10 a 12 kg de peso corporal.

##### **Pacientes idosos e debilitados**

Assim como com o uso de outros opioides, a dose inicial deve ser reduzida em pacientes idosos (>65 anos de idade) e em pacientes debilitados. Deve-se levar em consideração o efeito da dose inicial para a determinação de doses suplementares.

##### **Pacientes obesos**

Em pacientes obesos, há um risco de superdose se a dose for calculada com base no peso corporal. A dose em pacientes obesos deve ser calculada com base na massa magra estimada ao invés de somente no peso corporal.

##### **Insuficiência renal**

Deve-se considerar uma redução na dose de Tranil (citrate de fentanila) em pacientes com insuficiência renal e estes pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de toxicidade de fentanila (vide "Propriedades farmacocinéticas").

#### **Modo de usar**

Use luvas ao abrir a ampola ou frasco-ampola.

#### **POSIÇÃO ADEQUADA PARA RETIRADA DA TAMPA PLÁSTICA DO FRASCO-AMPOLA**



Deixar o frasco-ampola na posição de aproximadamente 90°. Com a ponta do dedo polegar, pressione a tampa plástica para cima, cuidadosamente, até o seu desprendimento.



Com a finalidade de evitar o aparecimento de partículas de borracha após a inserção da agulha no frasco-ampola, proceder da seguinte forma:

- Encaixar uma agulha de injeção de no máximo 0,8 mm de calibre;
- Encher a seringa com o diluente apropriado;
- Segurar a seringa verticalmente à borracha;
- Perfurar a tampa dentro da área marcada, deixando o frasco-ampola firmemente na posição vertical;
- É recomendado não perfurar mais de 4 vezes na área marcada. (ISO 7864).



### POSIÇÃO ADEQUADA PARA ABERTURA DA AMPOLA COM ANEL DE RUPTURA (VIBRAC)



Deixar a ampola na posição de aproximadamente 45° (minimizando o risco de que partículas caiam dentro da ampola).



Com a ponta do dedo polegar fazer apoio no estrangulamento.  
Com o dedo indicador envolver a parte superior da ampola (balão), pressionando-a para trás.

Exposição acidental da pele deve ser tratada pela lavagem da área afetada com água. Evite o uso de sabonete, álcool e outros materiais de limpeza que possam causar abrasões químicas ou físicas à pele.

### 9- REAÇÕES ADVERSAS

Ao longo desta seção, as reações adversas serão apresentadas. As reações adversas são eventos adversos considerados razoavelmente associados ao uso de citrato de fentanila com base na avaliação abrangente da informação disponível sobre eventos adversos. Uma relação causal com citrato de fentanila não pode ser estabelecida de forma confiável em casos individuais. Além disso, como os ensaios clínicos são conduzidos sob condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas nos estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

#### Dados de estudos clínicos

A segurança do Tranil (citrato de fentanila) foi avaliada em 376 indivíduos que participaram de 20 estudos clínicos que avaliaram o Tranil (citrato de fentanila) utilizado como anestésico. Esses indivíduos tomaram, no mínimo, uma dose do Tranil (citrato de fentanila) e forneceram dados de segurança. As reações adversas, conforme identificadas pelo investigador, relatadas em  $\geq 1\%$  dos indivíduos tratados com Tranil (citrato de fentanila) nesses estudos são apresentadas na Tabela 1.

**Tabela 1. Reações adversas relatadas por  $\geq 1\%$  dos indivíduos tratados com Tranil (citrato de fentanila) em 20 estudos clínicos de Tranil (citrato de fentanila)**

Classe de Sistema/Órgão	Citrato de fentanila solução injetável
Reação Adversa	(n=376) %
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>	
Sedação	5,3
Tontura	3,7
Discinesia	3,2
<b>Distúrbios Oculares</b>	
Distúrbios visuais	1,9
<b>Distúrbios Cardíacos</b>	
Bradicardia	6,1
Taquicardia	4,0

Arritmia	2,9
<b>Distúrbios Vasculares</b>	
Hipotensão	8,8
Hipertensão	8,8
Dor na veia	2,9
<b>Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais</b>	
Apneia	3,5
Broncoespasmo	1,3
Laringoespasmo	1,3
<b>Distúrbios Gastrointestinais</b>	
Náusea	26,1
Vômitos	18,6
<b>Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo</b>	
Dermatite alérgica	1,3
<b>Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conjuntivo</b>	
Rigidez muscular (que também pode envolver os músculos torácicos)	10,4
<b>Lesão, Envenenamento e Complicações do Procedimento</b>	
Confusão pós-operatória	1,9
Complicação neurológica anestésica	1,1

Outras reações adversas ocorridas em <1% dos indivíduos tratados com Tranil (citrato de fentanila) nos 20 estudos clínicos são apresentadas a seguir na **Tabela 2**.

**Tabela 2. Reações adversas relatadas por < 1% dos indivíduos tratados com Tranil (citrato de fentanila) em 20 estudos clínicos de Tranil (citrato de fentanila)**

---

**Classe de Sistema/Órgão**

Reação Adversa

---

**Transtornos Psiquiátricos**

Humor eufórico

**Distúrbios do Sistema Nervoso**

Cefaleia

**Distúrbios Vasculares**

Flutuação da pressão arterial

Flebite

**Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais**

Soluços

Hiperventilação

**Distúrbios Gerais e Condições no Local da Administração**

Calafrios

Hipotermia

**Lesão, Envenenamento e Complicações do Procedimento**

Agitação pós-operatória

Complicação do procedimento

Complicação das vias aéreas da anestesia

---

**Dados pós-comercialização**

As reações adversas a medicamentos identificadas pela primeira vez durante a experiência pós-comercialização com Tranil (citrato de fentanila) estão listadas a seguir. As frequências foram estimadas das taxas de relato espontâneo.

**Reação muito rara (< 1/10.000, incluindo relatos isolados):**

**Distúrbios do Sistema Imunológico:** hipersensibilidade (como choque anafilático, reação anafilática, urticária).

**Distúrbios do Sistema Nervoso:** convulsões, perda da consciência, mioclonia.

**Distúrbios Cardíacos:** parada cardíaca (vide “Advertências e precauções”).

**Distúrbios Respiratórios, Torácicos e Mediastinais:** depressão respiratória (vide “Advertências e precauções”).

**Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo:** prurido.

Quando um neuroléptico é utilizado com Tranil (citrato de fentanila), as seguintes reações adversas podem ser observadas: febre e/ou tremor, agitação, episódios de alucinação pós-operatórios e sintomas extrapiramidais (vide Advertências e precauções).

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10- SUPERDOSE**

### **Sinais e sintomas**

As manifestações de superdose de Tranil (citrato de fentanila) são uma extensão de sua ação farmacológica. Pode ocorrer depressão respiratória, que pode variar de bradipneia a apneia.

### **Tratamento**

Se ocorrer hipoventilação ou apneia, deve ser administrado oxigênio e a respiração deve ser assistida ou controlada, de acordo com o caso. Um antagonista opioide específico deve ser adequadamente usado para controlar a depressão respiratória. Esta medida não exclui o uso de outras medidas imediatas de controle. A depressão respiratória provocada pelo Tranil (citrato de fentanila) pode ser mais prolongada do que a duração do efeito antagonista opioide empregado.

Doses adicionais posteriores podem ser, portanto, necessárias.

Deve ser mantida uma via aérea livre, se necessário por meio de cânula intratraqueal.

Se houver associação de depressão respiratória com rigidez muscular pode ser necessário o uso de um bloqueador neuromuscular para facilitar a respiração controlada ou assistida.

O paciente deve ser observado cuidadosamente; a temperatura corporal e a reposição de líquidos devem ser mantidas de forma adequada. Se a hipotensão é acentuada e persistente deve ser levada em conta a possibilidade de hipovolemia que deve ser corrigida com a administração parenteral de soluções adequadas.

Deve estar disponível um antagonista específico, como o cloridrato de naloxona, para controle da depressão respiratória.

Enfim, devem ser tomadas todas as medidas gerais que se façam necessárias.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **DIZERES LEGAIS**

MS: 1.1343.0151

Farm.: Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

Rod BR 262 - Km 12,3 Borges /Sabará - MG

CEP: 34.735-010

SAC 0800 031 1133

CNPJ: 19.570.720/0001-10

Indústria Brasileira

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**ATENÇÃO: PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA FÍSICA OU PSÍQUICA.**

### **USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 19/06/2020.**

Rev.11

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
NA	NA	NA	25/07/2009	552419/09-9	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	Aditado ao processo	Apresentação – inclusão da informação sobre a presença ou não de conservantes	VPS	50mcg/mL – CX contendo 50 AMP x 2mL; – CT contendo 25 AMP x 5mL; – CX contendo 25 FRA x 10mL.
NA	NA	NA	19/11/2009	013629/09-8	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	Anuído	Modo de Usar – inclusão do desenho e informações de como inserir a agulha no frasco-ampola	VPS	50mcg/mL – CX contendo 50 AMP x 2mL; – CT contendo 25 AMP x 5mL; – CX contendo 25 FRA x 10mL.
NA	NA	NA	04/02/2013	0085120/13-5	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula	Anuído	Harmonização do texto de bula com a bula do medicamento de referência	VPS	50mcg/mL – CX contendo 50 AMP x 2mL; – CT contendo 25 AMP x 5mL; – CX contendo 25 FRA x 10mL.
10/09/2014	0748623/14-5	SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Adequação das vias de administração conforme apresentação com e sem conservantes e harmonização do texto de bula com a bula do medicamento referência.	VPS	50mcg/mL – CX contendo 50 AMP x 2mL; – CT contendo 25 AMP x 5mL; – CX contendo 25 FRA x 10mL.
23/04/2015	0350084/15-5	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula com a bula do medicamento referência.	VPS	50mcg/mL – CX contendo 50 AMP x 2mL; – CT contendo 25 AMP x 5mL; – CX contendo 25 FRA x 10mL.

14/03/2018	0198518/18-3	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Harmonização do texto de bula com as bulas dos medicamentos referência.	VPS	50mcg/mL – CX contendo 50 AMP x 2mL; – CT contendo 25 AMP x 5mL; – CX contendo 25 FRA x 10mL.
29/08/2019	2074427/19-7	SIMILAR – Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambiali dade	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula com as bulas dos medicamentos referência. - Adequação conforme RDC 58/2014. - Item “Composição”.	VPS	50mcg/mL – CX contendo 50 AMP x 2mL; – CT contendo 25 AMP x 5mL; – CX contendo 25 FRA x 10mL.
22/01/2021	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/10/2020	3459798/20-1	11099 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de nova apresentação restrita ao número de unidades farmacotécnicas	11/01/2021	- Harmonização do texto de bula conforme texto de Bula Padrão; - Apresentações; - Reações adversas.	VPS	50mcg/mL - CX contendo 25 FA x 10mL; - CX contendo 100 AMP x 2mL; - CX contendo 100 AMP x 5mL; - CX contendo 50 AMP x 5mL.